

学位論文題名

 $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ を用いた新規炭素-炭素結合形成反応の開発

学位論文内容の要旨

近年の有機合成化学の分野において有機ケイ素化合物及び有機スズ化合物は多用な反応性を持った化合物として重要な地位を占めている。金属-金属結合を有する $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ (シリルスタナン, 1) はケイ素-スズ結合の反応性や、それぞれの元素の特性を考えると非常に興味ある有機金属試薬である。当研究室では $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ を R_4NX と DMF 中反応させると Bu_3Sn アニオンが生成することを報告している。又、このスズアニオンがハロゲン化アリール又は、ビニルを攻撃し、ハロゲン-金属交換反応を経てカルバニオンを生成することを見いだした。又、それらアニオンを利用し新しい分子内環化反応を開発した。筆者は本反応の開発段階から研究に加わり、その応用の一環として本反応を鍵工程とした天然物 cephalotaxine (2) の全合成をおこなった。又、 $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ より生成するトリブチルスズアニオンをプロピオール酸メチルと反応させたところ 2 つの Bu_3Sn 基が導入された興味ある化合物メチルビストリブチルスタニルプロピオネート $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (3) が得られ、これを炭素、炭素結合形成反応へ応用させることに成功した。

【1】 (-)-cephalotaxine (2) の全合成

(-)-cephalotaxine (2) は日本産のイチイ等より単離されるアルカロイドであり、そのエステル誘導体は強い抗腫瘍活性を持つ。2 はベンゾアゼピン環および [4.4]-アザスピロ環という特異な骨格を有しており、生理活性のみならず、構造上の見地から全合成の対象として非常に興味ある化合物である。(±)-(2) の合成はこれまでいくつかのグループによって報告されたが、光学活性体 2 の全合成は今まで報告されていない。筆者は D-プロリンを出発原料とし Seebach のアミノ酸不斉アルキル化反応及び 2 の重要な基本骨格となる [4.4]-アザスピロ環の構築に $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3\text{-F}^-$ を利用した環化反応を用い、初めて (-)-cephalotaxine (2) の全合成を達成した。

【2】 スズアニオンとプロピオール酸メチルとの反応及びその応用

近年、 $\text{R}_3\text{SiSnR}'_3$ 及び、Pd(0) を用いたアルキンに対するシリルスタニル化反応が精力的に行われている。この反応はシリル基とスタニル基を同時に導入することができるという点で大変興味深い。他にも炭素-スズ結合形成反応が報告さ

れており、その一例としてスズアニオンのエノンに対する1,4-付加反応が挙げられる。当研究室においても α 、 β -不飽和ケトンに対して $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ (1)、 R_4NX で処理すると β -スタニルケトンが得られることを報告している。筆者はプロピオール酸メチルに対し、1当量の $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ を用いて反応させたところ予想外に2分子のトリブチルスタニル基の導入された $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (3)が46%の収率で得られ、2当量の $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ を用いると91%という高収率で3が得られた。なお本反応は触媒量のアンモニウム塩を用いた場合においても進行することが判明した。即ち、10 mol %の BnEt_3NCl を用いて反応させたところ80%の収率で3が得られた。筆者は高収率で得られた3を有機合成に利用することを検討し、興味ある結果を得たので以下に報告する。

3は2位または、3位にカルボアニオンを生成させることが可能な三炭素有するシントンとみなすことが出来る。例えば3をLDAで処理すればエステルの α 位即ち、2位にアニオンが生成するはずである。又、スズ原子は $p\pi$ - $d\pi$ 相互作用によりスズ原子を有する炭素上のカルボアニオンを安定化することが知られている。従って $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ (4)をアルキルリチウムで処理するとスズ原子を有する炭素上、即ち3位のアニオンの生成が予想される。このことを利用すれば炭素-炭素結合形成反応を行うことができるはずである。筆者はまず3位のアニオンの生成について検討し4a ($\text{R} = \text{MOM}$)を BuLi , HMPA で処理すると容易に $\text{Bu}_3\text{SnCH}^-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ (5a: $\text{R} = \text{MOM}$)が生成することを見出し、様々な求電子剤との反応によって対応するカップリング体が得られることが分かった。求電子剤としてアルデヒド、ケトンの場合はPeterson型二重結合形成反応が進行する。又エステルを用いた場合、続いてもう一分子の求電子剤を加えることで、トリブチルスタニル基を有する炭素に二種類の異なる官能基を導入できた。又、ハロゲン化アルキルの場合、得られる生成物のもう一分子のトリブチルスタニル基を酸素官能基へ変換することができた。つまり4は水酸基を有する三炭素導入反応剤として非常に有用であることを見出した。

続いて3の2位、エステルの α 位の炭素のアニオンの反応について検討し、 RCHO とのアルドール反応で $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CHCH}(\text{CO}_2\text{Me})\text{CH}(\text{OH})\text{R}$ (6)が高収率かつ立体選択的に得られることを見出した。 γ 位に脱離基を有するアルキルスタナンは3員環形成反応の前駆体となることが知られている。そこで6に対して SOCl_2 , Py を用いて反応を行ったところ高収率で単一の立体を有するトリブチルスタニルシクロプロパンが得られた。本反応はプロピオール酸メチルとアルデヒドから三工程で立体選択的に三置換シクロプロパンが得られたことになり、合成上非常に興味深い。更にトリブチルスタニルシクロプロパンと RLi のトランスメタル化反応を用いてシクロプロパン上の炭素-炭素結合形成反応を行なった。本反応も又、立体選択的に進行することが分かった。

以上筆者は3のアルドール反応及び三員環形成反応を行ない、いずれの反応も立体選択的に進行することを見出した。即ち、立体の制御された三置換シクロプロパン環の新規合成法を開発した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 森 美和子
副 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 助 教 授 浜 田 辰 夫
副 査 講 師 中 島 誠

学 位 論 文 題 名

Me₃SiSnBu₃ を用いた新規炭素-炭素結合形成反応の開発

本論文の内容は二つの部分からなっている。森、兼田等はトリメチルシリルトリブチルスタナンをハロゲン化物イオンと反応させるとスズアニオンが生成するという研究が行っており、その系を用いて新しい環化反応が報告されていたが、申請者はその初期の段階からその研究グループに加わりこれまでかなりの成果を報告している。今回の申請者の研究はその一貫であり、その新しい環化反応を鍵段階として(-)-セファロタキシンの全合成に成功した。その後スズアニオンとプロピオール酸メチルと反応させるとメチルー3、3-ビストリブチルスタニルプロピオネートが容易に生成することを見出し、その反応性を検討した。その結果アルデヒド、ケトン、エステル、アルキルハライドに対する3炭素増炭反応と新しい立体選択的な3員環合成法を開発した。さらにスズのNMRを測定しその反応機構に対する考察も加えた。

(1) (-)-cephalotaxine (2)の全合成

(-)-cephalotaxine (2)は日本産のイチイ等より単離されるアルカロイドであり、そのエステル誘導体は強い抗腫瘍活性を持つ。2はベンゾアゼピン環および[4.4]-アザスピロ環という特異な骨格を有しており、生理活性のみならず、構造上の見地から全合成の対象として非常に興味ある化合物である。(±)-(2)の合成はこれまでいくつかのグループによって報告されたが、光学活性体2の全合成は今まで報告されていない。著者はD-プロリンを出発原料としSeebachのアミノ酸不斉アルキル化反応及び2の重要な基本骨格となる[4.4]-アザスピロ環の構築にMe₃SiSnBu₃-F⁻を利用した環化反応を用い、初めて(-)-cephalotaxine (2)の全合成を達成した。

(2) スズアニオンとプロピオール酸メチルとの反応及びその応用

近年、R₃SiSnR'₃及び、Pd(0)を用いたアルキンに対するシリルスタニル化

反応が精力的に行われている。この反応はシリル基とスタニル基を同時に導入することができるという点で大変興味深い。他にも炭素-スズ結合形成反応が報告されており、その一例としてスズアニオンのエノンに対する1,4-付加反応が挙げられる。著者はプロピオール酸メチルに対し、1当量の $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ を用いて反応させたところ予想外に2分子のトリブチルスタニル基の導入された $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (3) が46%の収率で得られ、2当量の $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ を用いると91%という高収率で3が得られた。なお本反応は触媒量のアンモニウム塩を用いた場合においても進行することが判明した。著者は高収率で得られた3を有機合成に利用することを検討し、興味ある結果を得た。

著者は3を2位または、3位にカルボアニオンを生成させることが可能な三炭素を有するシントンとみなした。 $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ (4) をアルキルリチウムで処理するとスズ原子を有する炭素上、即ち3位のアニオンの生成が予想し、このことを利用すれば炭素-炭素結合形成反応を行うことができるはずと考えた。著者はまず3位のアニオンの生成について検討し4a ($\text{R} = \text{MOM}$) を BuLi , HMPA で処理すると容易に $\text{Bu}_3\text{SnCH}^-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ (5a : $\text{R} = \text{MOM}$) が生成することを見出し、様々な求電子剤との反応によって対応するカップリング体が得られることをみいだした。求電子剤としてアルデヒド、ケトンの場合は Peterson 型二重結合形成反応が進行した。又エステルを用いた場合、続いてもう一分子の求電子剤を加えることで、トリブチルスタニル基を有する炭素に二種類の異なる官能基を導入できた。又、ハロゲン化アルキルの場合、得られる生成物のもう一分子のトリブチルスタニル基を酸素官能基へ変換することができた。つまり4は水酸基を有する三炭素導入反応剤として非常に有用であることになる。

続いて3の2位、エステルの α 位の炭素のアニオンの反応について検討し、 RCHO とのアルドール反応で $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CHCH}(\text{CO}_2\text{Me})\text{CH}(\text{OH})\text{R}$ (6) が高収率かつ立体選択的に得られることを見出した。 γ 位に脱離基を有するアルキルスタナンは3員環形成反応の前駆体となることが知られている。そこで6に対して SOCl_2 , Py を用いて反応を行ったところ高収率で単一の立体を有するトリブチルスタニルシクロプロパンが得られた。本反応はプロピオール酸メチルとアルデヒドから三工程で立体選択的に三置換シクロプロパンが得られたことになり、合成上非常に興味深い。更にトリブチルスタニルシクロプロパンと RLi のトランスメタル化反応を用いてシクロプロパン上の炭素-炭素結合形成反応を行なった。本反応も又、立体選択的に進行することが分かった。

以上著者は3のアルドール反応及び三員環形成反応を行ない、いずれの反応も立体選択的に進行することを見出した。

以上のように、本研究は有機合成上非常に有用な反応である。従って、

当審査委員会は本論文が博士（薬学）の学位を受けるに十分な内容を持つものと認めた。